

1. LEGEMIDLETS NAVN

Melatonin Pharma Nord 3 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 3 mg melatonin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Rund, bikonveks, klarbelagt, hvit til off-white tablett på 7,5 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Kortvarig behandling av jetlag hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Standarddosen er 3 mg (1 tablett) daglig i maksimalt 5 dager. Dosen kan økes til 6 mg (2 tabletter tatt samtidig) dersom standarddosen ikke lindrer symptomene tilstrekkelig. Dosen som lindrer symptomene tilstrekkelig, skal tas i kortest mulig periode.

Første dose skal tas til vanlig leggetid etter ankomst på bestemmelsesstedet.

Melatonin Pharma Nord skal ikke tas før kl. 20:00 eller etter kl. 04:00 på bestemmelsesstedet ved resynkronisering etter jetlag, på grunn av potensialet for at inntak av melatonin til feil tid ikke har effekt eller forårsaker en bivirkning.

Mat kan forsterke økningen i plasmakonsentrasjon for melatonin (se pkt. 5.2). Inntak av melatonin sammen med måltider som inneholder mye karbohydrater, kan svekke blodglukosekontroll i flere timer (se pkt. 4.4). Det anbefales å ikke innta mat 2 timer før og 2 timer etter inntak av Melatonin Pharma Nord.

Ettersom alkohol kan svekke søvn og potensielt forverre bestemte symptomer av jetlag (f.eks. hodepine, fatigue om morgenen, konsentrasjonsevne), anbefales det å ikke innta alkohol ved bruk av Melatonin Pharma Nord.

Melatonin Pharma Nord kan tas i maksimalt 16 behandlingsperioder per år.

Eldre

Ettersom farmakokinetikken til melatonin (umiddelbar frisetting) er sammenlignbar hos unge voksne og eldre personer generelt, gis det ingen spesifikke doseanbefalinger for eldre personer (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger kun begrenset erfaring vedrørende bruk av Melatonin Pharma Nord hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet skal utvises dersom melatonin brukes av pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Melatonin Pharma Nord anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger ingen erfaring vedrørende bruk av Melatonin Pharma Nord hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Begrensede data indikerer at plasmaclearance av melatonin reduseres betydelig hos pasienter med levercirrhose. Melatonin anbefales ikke til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt glukosetoleranse

Ettersom inntak av melatonin sammen med måltider som inneholder mye karbohydrater, kan svekke blodglukosekontroll i flere timer (se pkt. 4.4), anbefales det at personer med betydelig nedsatt glukosetoleranse eller diabetes tar Melatonin Pharma Nord minst 3 timer etter inntak av et måltid.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Melatonin Pharma Nord for kortvarig behandling av jetlag hos barn og ungdom fra 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Melatonin Pharma Nord skal ikke brukes til behandling av jetlag hos barn og ungdom fra 0 til 18 år av hensyn til sikkerhet og effekt (se pkt. 4.4 og 5.1).

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tabletter skal svelges hele med væske.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Melatonin kan forårsake døsighet. Melatonin skal brukes med forsiktighet hvis det er sannsynlig at effektene av døsighet kan knyttes til en risiko for pasientens sikkerhet.

Melatonin kan øke forekomsten av anfall hos pasienter som opplever anfall (f.eks. epileptiske pasienter). Pasienter som har anfall, skal informeres om denne muligheten før bruk av melatonin. Melatonin kan fremme eller øke forekomsten av anfall hos barn og ungdom med flere nevrologiske defekter.

Tilfeldige kasusrapporter har beskrevet eksaserbasjon av en autoimmun sykdom hos pasienter som tar melatonin. Melatonin anbefales ikke til pasienter med autoimmune sykdommer.

Begrensede data tyder på at melatonin som tas i forbindelse med inntak av måltider som inneholder mye karbohydrater, kan svekke blodglukosekontrollen i flere timer. Melatonin Pharma Nord skal tas minst 2 timer før og minst 2 timer etter et måltid, ideelt sett minst 3 timer etter måltid for personer med betydelig nedsatt glukosetoleranse eller diabetes.

Det foreligger kun begrensede data om sikkerheten og effekten av melatonin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller nedsatt leverfunksjon. Melatonin anbefales ikke til bruk hos pasienter som har alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Kardiovaskulære lidelser

Det foreligger begrensede data om at melatonin kan forårsake bivirkninger på blodtrykk og hjerterefrekvens i populasjoner med kardiovaskulære lidelser og samtidig bruk av antihypertensiva. Det er ikke tydelig om disse bivirkningene tilskrives melatonin alene eller legemiddelinteraksjoner med melatonin. Melatonin anbefales ikke til bruk hos pasienter med kardiovaskulære lidelser og samtidig bruk av antihypertensiva (se pkt. 4.5).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av melatonin for kortvarig behandling av jetlag hos barn og ungdom fra 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Melatonin anbefales derfor ikke for behandling av jetlag hos barn og ungdom (se pkt. 5.1).

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per filmdrasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

- Melatonin metaboliseres hovedsakelig av CYP1A-enzymet i hepatisk cytokrom P450, hovedsakelig CYP1A2 (se pkt. 5.2). Interaksjoner mellom melatonin og andre virkestoffer som en konsekvens av effekten på CYP1A-enzymet, er derfor mulig.
- Forsiktighet er indisert hos pasienter som behandles med fluvoksamin, ettersom dette midlet øker melatoninnivået (17 ganger høyere AUC og 12 ganger høyere C_{maks}) i serum ved å hemme metabolismen via CYP1A2 og CYP2C19. Denne kombinasjonen skal unngås.
- Forsiktighet er indisert hos pasienter som tar 5- eller 8-metoksyporalen (5- eller 8-MOP), ettersom dette midlet øker melatoninnivået ved å hemme metabolismen.
- Forsiktighet er indisert hos pasienter som tar cimetidin, ettersom dette midlet øker melatoninnivået i plasma ved å hemme metabolismen av CYP2D.
- Forsiktighet skal utvises hos pasienter som får østrogenbehandling (f.eks. i form av prevensjonsmidler eller hormonell substitusjonsbehandling), ettersom østrogen øker melatoninnivået ved å hemme metabolismen, hovedsakelig via hemming av CYP1A2.
- CYP1A2-hemmere (for eksempel kinoloner) kan øke systemisk melatoninnivå.
- CYP1A2-induktorer (for eksempel karbamazepin og rifampicin) kan redusere plasmakonsentrasjoner av melatonin.
- Sigarettøyking kan redusere melatoninnivået på grunn av induksjon av CYP1A2.

Farmakodynamiske interaksjoner

- Melatonin kan forsterke den sedative effekten av benzodiazepiner (f.eks. midazolam, temazepam) og benzodiazepinlignende hypnotika (f.eks. zaleplon, zolpidem, zopiklon). I en studie av jetlagbehandling resulterte kombinasjonen av melatonin og zolpidem i en høyere forekomst av søvnighet om morgenen, kvalme og forvirring samt redusert aktivitet i løpet av den første timen etter å ha stått opp, sammenlignet med kun zolpidem.
- Melatonin kan reversere de gunstige effektene av antihypertensiva og øke blodtrykk og hjertefrekvens hos hypertensive pasienter som behandles med slike, med særlig hensyn til kalsiumblokkere (for eksempel nifedipin).
- Melatonin kan påvirke antikoagulasjonsaktiviteten til warfarin.
- Alkohol er et sedativ som kan endre fysiske og mentale funksjoner. Det er et potensial for at pasienter får forsterket døsighet ved inntak av alkohol samtidig med melatonin (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av melatonin hos gravide kvinner.

Eksogent melatonin krysser lett morkaken hos mennesker.

Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Melatonin Pharma Nord er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av melatonin/metabolitter i morsmelk hos mennesker. Endogent melatonin skilles ut i morsmelk hos mennesker.

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av melatonin/metabolitter i melk (for detaljer se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Melatonin Pharma Nord skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Høye doser av melatonin og bruk i lengre perioder enn indisert, kan kompromittere fertilitet hos mennesker.

Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på effekter på fertilitet (se punkt 5.3).

Melatonin Pharma Nord anbefales ikke hos kvinner og menn som planlegger graviditet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Melatonin har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Melatonin kan forårsake døsighet og kan redusere oppmerksomheten i flere timer. Bruk av Melatonin Pharma Nord anbefales derfor ikke før kjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Døsighet/søvnighet, hodepine og svimmelhet/desorientering er de hyppigst rapporterte bivirkningene når melatonin tas kortvarig for å behandle jetlag. Døsighet, hodepine, svimmelhet og kvalme er også bivirkninger som rapporteres hyppigst når friske personer og pasienter tar vanlige kliniske doser av melatonin i perioder på flere dager til flere uker.

Tabell over bivirkninger

Følgende generelle bivirkninger av melatonin er rapportert i kliniske studier eller spontane kasusrapporter. Bivirkningene vises i rekkefølge med avtagende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppering.

Organklasse-system	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			leukopeni, trombocytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet				overfølsomhetsreaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			hypertriglyseridemi	hyperglykemi
Psykiatriske lidelser		irritabilitet, nervøsitet, rastløshet, unormale drømmer, angst	humørforandringer, aggressiv atferd, desorientering, økt libido	

Organklasse-system	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Nevrologiske sykdommer	hodepine, somnolens	svimmelhet	synkope, hukommelses-svikt, restless legs-syndrom, parestesi	
Øyelidelser			redusert synsskarphet, tåkesyn, økt lakrimasjon	
Hjertesykdommer			palpitasjoner	
Karsykdommer		hypertensjon	hetetokter	
Gastrointestinale sykdommer		abdominal-smerter, øvre abdominal-smerter, dyspepsi, oral ulcerasjon, munntørrhet, kvalme	oppkast, flatulens, økt spyttsekresjon, dårlig ånde, gastritt	
Hud- og underhudssykdommer		kløe, utslett, tørr hud	neglelidelse	tungeødem, oral slimhinnehevelse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			artritt, muskelspasmer	
Sykdommer i nyre og urinveier		glukosuri, proteinuri	polyuri, hematuri	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			priapisme, prostatitt	galaktore
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet		brystsmerter, malaise	tørste	
Undersøkelser		økt vekt	unormale elektrolytter i blod	

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig.

Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig.

Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Døsighet, hodepine, svimmelhet og kvalme er de hyppigst rapporterte tegnene og symptomene på overdosering med oralt melatonin.

Inntak av daglige doser på opptil 300 mg melatonin forårsaket ikke klinisk signifikante bivirkninger.

Det er rapportert om rødme, abdominale kramper, diaré, hodepine og scotoma lucidum etter inntak av ekstremt høye melatoninindoser (3 000–6 600 mg) over flere uker.

Generelle støttetiltak skal benyttes.

Clearance av virkestoffet forventes innen 12 timer etter inntak.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, melatoninreseptoragonister, ATC-kode: N05CH01

Melatonin er et hormon og en antioksidant. Melatonin som skilles ut av pinealkjertelen, er involvert i synkroniseringen av døgnrytmen etter den daglige lys-mørke-syklusen.

Melatoninsekresjon/melatoninnivået i plasma øker like etter mørkets frembrudd, har en topp rundt kl. 02:00–04:00 og avtar omkring daggry til dagslysnivå. Toppnivået av melatoninsekresjon er nesten diametralt motsatt toppnivået av dagslysintensitet. Dagslys er den primære stimulusen for opprettholdelse av melatoninsekresjonens døgnrytme.

Virkningsmekanisme

Den farmakologiske virkningsmekanismen til melatonin antas å være basert på interaksjonen med MT1-, MT2- og MT3-reseptorer, ettersom disse reseptorene (spesielt MT1 og MT2) er involvert i reguleringen av søvn og døgnrytmer generelt.

Farmakodynamiske effekter

Melatonin har en hypnotisk/sedativ effekt og øker tilbøyeligheten til søvn. Melatonin som administreres tidligere eller senere enn toppnivået i melatoninsekresjon om natten, kan henholdsvis fremskynde eller forsinke melatoninsekresjonens døgnrytme. Administrering av melatonin ved leggetid (mellom kl. 22:00 og 24:00) på bestemmelsesstedet etter en hurtig reise på tvers av lengdegradene (flyreise) fremskynder resynkronisering av døgnrytmen fra «avreisetid» til «ankomsttid» og forbedrer samlingen av symptomer kjent som jetlag, som er en konsekvens av en slik desynkronisering.

Klinisk effekt og sikkerhet

Vanlige symptomer på jetlag er søvnforstyrrelser og tretthet og fatigue på dagtid. Mild kognitiv svekkelse, irritabilitet og gastrointestinale forstyrrelser kan imidlertid også forekomme. Jetlag blir verre jo flere tidssoner som krysses, og er vanligvis verre etter reiser østover, ettersom personer generelt har vanskeligere for å fremskynde døgnrytmen (kroppens klokke) enn å forsinke den, slik det kreves etter reiser vestover. Kliniske studier har funnet at melatonin reduserer pasientvurderte generelle symptomer på jetlag med ca. 44 % og korter ned varigheten av jetlag. I 2 studier av flyreiser over 12 tidssoner ga melatonin en effektiv reduksjon av varigheten av jetlag med ca. 33 % (Petrie et al. 1989, BMJ. 298: 705-707. og Petrie et al. 1993, Biol. Psychiatry 33: 526-530.). Melatonin skal ikke tas før kl. 20:00 eller etter kl. 04:00 på bestemmelsesstedet ved resynkronisering av døgnrytme / etter jetlag på grunn av potensialet for at inntak av melatonin til feil tid ikke har effekt eller forårsaker en bivirkning.

Bivirkninger som er rapportert i studier av jetlag som involverte melatoninindoser på 0,5 til 8 mg, var vanligvis milde og ofte vanskelige å skille fra symptomer på jetlag. Forbigående døsighet/sedasjon, hodepine og svimmelhet/desorientering ble rapportert. Disse bivirkningene samt kvalme er dem som vanligvis knyttes til kortvarig bruk av melatonin i vurderinger av sikkerheten til melatonin hos mennesker.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av melatonin for behandling av jetlag hos barn og ungdom fra 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Melatonin anbefales derfor ikke for behandling av jetlag hos barn og ungdom fra 0 til 18 år. Dette skyldes spesifikt at interferens med funksjonen til endogent melatonin på utviklingen av hypothalamus-hypofyse-gonade-aksen ikke kan utelukkes.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Melatonin er et lite, amfifilt molekyl (molekylvekt på 232 g/mol) som er aktivt i overordnet form. Melatonin syntetiseres i menneskekroppen fra tryptofan via serotonin. Små mengder opptas via kostholdet. Dataene som er oppsummert nedenfor, kommer fra studier som generelt involverte friske menn og kvinner, hovedsakelig unge og middelaldrende voksne.

Absorpsjon

Melatonin som administreres oralt, blir nesten fullstendig absorbert. Oral biotilgjengelighet er ca. 15 % på grunn av førstepassasjemetabolisme på ca. 85 %. Plasma t_{maks} er ca. 50 minutter. En dose på 3 mg melatonin med umiddelbar frisetting øker C_{maks} for melatonin til ca. 3 400 pg/ml, noe som er ca. 60 ganger nattlig (endogen) C_{maks} for melatonin i plasma, selv om både endogen og eksogen C_{maks} viser betydelig interindividuell variasjon.

Det foreligger begrenset med data om effekten av inntak av mat på eller rundt tidspunktet for inntak av melatonin på farmakokinetikken til melatonin. Dataene antyder likevel at samtidig matinntak kan øke absorpsjonen med nesten to ganger. Mat ser ut til å ha en begrenset effekt på t_{maks} for melatonin med umiddelbar frisetting. Dette forventes ikke å påvirke effekten eller sikkerheten til Melatonin Pharma Nord. Det anbefales imidlertid å ikke spise mat ca. 2 timer før og 2 timer etter inntak av melatonin.

Distribusjon

Proteinbindingen til melatonin er ca. 50 til 60 %. Melatonin bindes hovedsakelig til albumin, men binder også alfa-1-syre-glykoprotein. Binding til andre plasmaproteiner er begrenset. Melatonin distribueres raskt fra plasmaet inn i og ut av de fleste typer vev og organer og krysser lett blod-hjernebarrieren. Melatonin krysser lett morkaken. Nivået i navlestrengsblod hos barn født til termin, korrelerer nært med, og er kun litt lavere (ca. 15 til 35 %) enn, morens etter inntak av en dose på 3 mg.

Biotransformasjon

Melatonin metaboliseres hovedsakelig i leveren. Eksperimentelle data antyder at CYP1A1- og CYP1A2-enzymene i cytokrom P450 er primært ansvarlige for metabolismen av melatonin. CYP2C19 har mindre betydning. Melatonin metaboliseres primært til 6-hydroksymelatonin (som utgjør ca. 80 til 90 % av melatoninmetabolittene som skilles ut i urinen). N-acetylserotonin ser ut til å være den primære mindre metabolitten (utgjør ca. 10 % av melatoninmetabolittene som skilles ut i urinen). Melatoninmetabolisme er svært hurtig, og nivået av 6-hydroksymelatonin i plasma øker i løpet av minutter etter at eksogent melatonin kommer inn i det systemiske kretsløpet. 6-hydroksymelatonin gjennomgår sulfatkonjugering (ca. 70 %) og glukuronidkonjugering (ca. 30 %) før utskillelse.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) for plasma er ca. 45 minutter (normal variasjon på ca. 30–60 minutter) hos friske voksne. Melatoninmetabolitter blir hovedsakelig eliminert via urin, ca. 90 % som sulfat- og glukuronidkonjugater av 6-hydroksymelatonin. Mindre enn ca. 1 % av en melatonindose skilles ut uendret i urinen.

Linearitet/ikke-linearitet

C_{maks} og AUC for melatonin i plasma øker direkte proporsjonalt og lineært for orale doser av melatonin med umiddelbar frisetting i variasjonen 3 til 6 mg. T_{maks} og $t_{1/2}$ i plasma forblir derimot konstant.

Kjønn

Begrensede data antyder at C_{maks} og AUC etter inntak av melatonin med umiddelbar frisetting kan være høyere (potensielt omtrent det dobbelte) hos kvinner sammenlignet med menn. Det er imidlertid observert stor variabilitet i farmakokinetikken. Halveringstid for melatonin i plasma ser ikke ut til å være signifikant forskjellig hos menn og kvinner.

Spesielle populasjoner

Eldre

Nattlig plasmakonsentrasjon av endogent melatonin er lavere hos eldre sammenlignet med unge

voksne. Begrensede data om t_{maks} , C_{maks} , eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) og AUC i plasma etter inntak av melatonin med umiddelbar frisetting indikerer ikke signifikante forskjeller mellom yngre voksne og eldre personer generelt. Verdiområdet (interindividuell variabilitet) for hver parameter har imidlertid en tendens til å være større hos eldre.

Nedsatt leverfunksjon

Begrensede data indikerer at konsentrasjon av endogent melatonin i blod på dagtid er betydelig forhøyet hos pasienter med levercirrhose, sannsynligvis på grunn av redusert melatoninclearance (metabolisme). $T_{1/2}$ for eksogent melatonin i serum hos pasienter med levercirrhose utgjorde det dobbelte av kontrollene i en liten studie. Ettersom leveren er det primære stedet for melatoninmetabolisme, kan det forventes at nedsatt leverfunksjon fører til økt eksponering for eksogent melatonin.

Nedsatt nyrefunksjon

Data fra litteraturen indikerer at det ikke forekommer akkumulering av melatonin etter gjentatt dosering (3 mg i 5–11 uker) hos pasienter som er i stabil hemodialyse. Det kan imidlertid forventes at plasmanivået av melatoninmetabolitter øker hos pasienter der nedsatt nyrefunksjon er mer fremskreden ettersom melatonin hovedsakelig skilles ut som metabolitter i urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

Etter intraperitoneal administrering av én stor dose melatonin hos drektige mus, hadde fosterets kroppsvekt og lengde tendens til å være lavere, muligens på grunn av maternal toksisitet.

Forsinket kjønnsmodning hos hann- og hunnavkom av rotte og jordekorn forekom ved eksponering for melatonin under graviditet og barseltid. Disse dataene indikerer at eksogent melatonin krysser morkaken og utskilles i melk, og at det kan påvirke ontogeni og aktivering av hypothalamus-hypofyse-gonade-aksen. Ettersom rotter og jordekorn formerer seg avhengig av sesong, er implikasjonene av disse funnene for mennesker usikre.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Magnesiumstearat

Kolloidal vannfri silika

Maltodekstrin

Mikrokrystallinsk cellulose

Krysskarmellosenatrium

Filmdrasjering

Hypromellose

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 eller 30 filmdrasjerte tabletter i blister av gjennomsiktig PVC/PVdC/aluminium og eske. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pharma Nord ApS
Tinglykke 4-6
6500 Vojens
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

24-15978

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. mai 2024
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

24.05.2024